

Состояние системы коагуляции у пациентов с центральным несахарным диабетом, получающих десмопрессин, и у пациентов с первичной полидипсией

Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Л.Д. Чиркова, А.В. Ильин

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов)

Введение

Нарушения водно-электролитного обмена сопровождаются большинством эндокринных заболеваний, и одним наиболее ярким из них является центральный несахарный диабет (ЦНД) – нейроэндокринное заболевание, связанное с нарушением секреции или синтеза аргинин-вазопрессина (АВП). Оно проявляется полиурией, полидипсией, снижением осмоляльности и относительной плотности мочи, повышением осмоляльности крови [6]. Патогенетическим лечением для ЦНД является применение синтетического аналога АВП, десмопрессина (де-амино-D-АВП), отличающегося от эндогенного гормона отсутствием вазопрессорной и высокой антидиуретической активностью, продолжительным действием [4].

Первичная полидипсия (ПП) – это состояние с подобными симптомами, но без дефекта осмотической секреции АВП. Она может быть как психогенной (компульсивное потребление жидкости), так и дипсогенной (при нарушении механизма жажды). Часто первичная полидипсия является диагнозом исключения несахарного диабета на основании проведенного теста с депривацией жидкости. Избыточное потребление жидкости приводит к разведению крови и снижению ее осмоляльности, что приводит к физиологическому блоку синтеза и секреции АВП [7].

АВП оказывает свое действие через активацию специфических рецепторов, находящихся на цитоплазматических мембранах различных клеток организма. Выделяют 3 типа рецепторов к АВП: V1a рецепторы вызывают сужение сосудов, V1b, имеющие преимущественно центральную локализацию, активируют выброс кортикотропин-релизинг гормона (КРГ), а V2 рецепторы отвечают за реабсорбцию воды в почках и высвобождение факторов свертывания из клеток эндотелия сосудов [3]. Благодаря этому последнему свойству АВП и, в большей степени, десмопрессин, который является селективным агонистом V2 рецепторов, нашли свое применение в лечении заболеваний гемостаза еще в 60-е годы прошлого века [4, 6]. Исследовательской группой итальянских ученых под руководством Mannucci P.M. было показано, что десмопрессин повышает в крови уровни фактора коагуляции VIII (ФVIII), фактора Виллебранда (ФВ), а

также тканевого активатора пламиногена 1 типа (ТПА). Десмопрессин быстро сокращает время кровотечения и снижает кровопотерю у пациентов с легкими и умеренными формами гемофилии типа А, определенными разновидностями болезни Виллебранда (БВ), некоторыми формами тромбоцитарной дисфункции и при уремических кровотечениях [9, 10].

Повышение концентраций ФVIII, ФВ и ТПА после введения АВП и десмопрессина отмечается практически незамедлительно, что свидетельствует об их высвобождении из депо внутри клеток, а не об усилении синтеза. Повышение факторов свертывания происходит не только у пациентов с дефицитом этих факторов, но и у здоровых добровольцев, в крови которых уровни их достаточно высоки [2].

У пациентов с нефрогенным несахарным диабетом вследствие генетически обусловленного дефекта V2 рецептора не происходит повышения факторов свертывающей системы крови в ответ на введение АВП и десмопрессина, в то время как при других видах нефрогенного несахарного диабета с сохранной функцией V2 рецепторов наблюдается нормальный ответ [8, 9], что может быть применено в дифференциальной диагностике наследственного нефрогенного несахарного диабета.

Дозировки десмопрессина для лечения гемофилии (в/в, п/к – 4 мкг на 1 дозу, максимально – 0,4 мкг/кг), выше или сопоставимы с таковыми для лечения ЦНД (п/к, в/м, в/в – 1–4 мкг/сут.). При этом сравнительно хорошо изучена эффективность и безопасность его применения у пациентов с патологией свертывания крови, а также у здоровых лиц. Введение десмопрессина проводится с целью дальнейшего получения донорских факторов свертывания более высокого качества [13]. Применение десмопрессина в гемостатических целях и у доноров ограничивается выраженным антидиуретическим действием препарата, которое может привести к развитию водной интоксикации, гипонатриемии и, в конечном итоге, летальному исходу. В то же время литературные данные об изменениях свертывающей системы крови у пациентов с ЦНД, получающих и не получающих десмопрессин, отсутствуют. Так же как и не изучены изменения параметров коагуляции у пациентов с физиологическим блоком секреции АВП

вследствие потребления избыточных объемов жидкости, т.е. первичной полидипсией. Таким образом, целью данного исследования стало изучение параметров системы свертывания крови у пациентов с ЦНД, получающих десмопрессин, и пациентов с ПП.

Материалы

Особенности системы гемостаза были проанализированы у 62 пациентов с ЦНД (группа 1), получавших терапию таблетированным десмопрессином (Минирин®, Ferring AB, Швеция), а также у 14 пациентов с ПП (группа 2). Группу контроля (группа 3) составили 23 человека. По литературным данным многие параметры свертывающей системы крови непосредственно связаны с возрастом, полом и массой тела [12], что было учтено при подборе группы контроля. Из исследования исключались пациенты, получающие препараты из групп антиагрегантов и антикоагулянтов.

Суточные дозы десмопрессина варьировали между пациентами ЦНД от 0,1 до 1,4 мг/сут. с медианой в 0,4 мг/сут. Подбор доз осуществляли соответственно самочувствию пациента, оцениваемому по выраженности жажды в течение дня (этот параметр имел ведущее значение), а также по уровню суточного диуреза и количеству эпизодов ночных просыпаний для мочеиспускания и питья.

Методы

Кровь для исследования бралась утром после ночного периода голодания на фоне свободного режима потребления жидкости. Прием десмопрессина не ограничивался. Кровь собиралась в пробирки типа «вакутейнер», содержащие цитрат натрия, во вторую-третью очередь после венепункции. Центрифугирование проводилось при +10°C на скорости 1800 оборотов в минуту в течение 15 минут, после чего, полученная плазма анализировалась на коагулометре STA Compact (Roche Diagnostics, Швейцария) с определением протромбинового индекса по методу Квика (норма 70–120%), МНО по формуле: $\text{МНО} = (\text{протромбиновый индекс пациента} / \text{нормальный средний протромбиновый индекс}) \cdot \text{МИЧ (международный индекс чувствительности)}$ (норма 0,81–1,25), тромбинового (норма 14,0–21,0 сек) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, норма 28,0–40,0 сек), а также АТ III с использованием хромогенного субстрата (норма 80–120%). Концентрация фибриногена определялась по методу Клаусса (норма 200–400 мг/дл). Реактивы — коммерческие наборы фирмы Roche Diagnostics. Общее заключение по результатам коагулограммы давал один специалист.

Таблица 1

Характеристика групп исследования и параметры свертывания крови

Показатели	Группа	ЦНД n= 62	ПП n= 14	Контроль n= 23
м/ж		17/45	7/7	7/23
возраст (лет)		46,6±16,6	36,5±16,9	44,4±19,8
ИМТ (кг/м²)		28,4±6,9	24,3±5,3	28,3±2,7
десмопрессин в сутки (г)		0,465±0,3	—	—
осмоляльность крови, Осм/кг		0,286±0,012	0,278±0,010	0,285±0,006
протромбиновый индекс (%)		87,4±9,6	79,4±10,2	89,7±12,2
МНО		1,10±0,09	1,19±0,12	1,07±0,12
фибриноген (мг/дл)		337,7±105,4	301,9±83,6	317,5±82,5
тромбиновое время (сек.)		17,4±2,0	18,5±2,2	18,5±2,1
АЧТВ (сек.)		34,8±4,9	35,5±5,9	35,6±4,4
АТ III (%)		104,1±14,0	113,2±8,0	102,1±12,2
количество пациентов (n)		n=13	n=7	n=5
Количество пациентов с отклонением параметров коагуляции от нормальных значений (% от общего числа в группе)				
протромбиновый индекс				
понижение		1 (1,6%)	2 (14,3%)	—
повышение		—	—	—
МНО				
понижение		1 (1,6%)	2 (14,3%)	—
повышение		—	—	—
фибриноген				
понижение		3 (4,8%)	1 (7,1%)	—
повышение		12 (19,4%)	3 (21,4%)	4 (17,4%)
тромбиновое время				
понижение		1 (1,6%)	—	—
повышение		4 (6,5%)	2 (14,3%)	3 (13,0%)
АЧТВ				
понижение		3 (4,8%)	1 (7,1%)	1 (4,4%)
повышение		7 (11,3%)	3 (21,4%)	3 (13,0%)
АТ III				
понижение		1 (1,6%)	—	1 (4,4%)
повышение		1 (1,6%)	1 (7,1%)	—

Осмоляльность крови определялась криоскопическим методом при помощи осмометра Osmomat 30 (Gonotec, Германия), нормальные значения 0,280–0,300 Осм/кг.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при использовании пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, version 6.0, USA). Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки значимых различий применялся U-критерий Манна–Уитни, тест Крускала–Уоллеса. Оценка взаимосвязей проводилась по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Анамнестический анализ

У пациентов в анамнезе жизни уточнялось наличие тромботических состояний: в группе ЦНД было выявлено 8 (13%) таких заболеваний (у 4 пациентов — варикозное расширение вен нижних конечностей, у 2 пациентов — тромбофлебит, у 1 пациента — геморрой и у 1 пациентки антифосфолипидный синдром), в группе

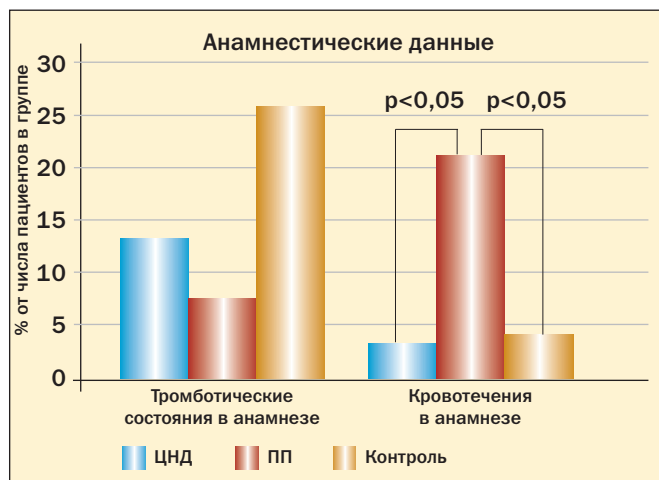


Рис. 1. Анамнестические данные эпизодов

ПП — у 1 (7%) пациента (варикозное расширение вен нижних конечностей), и 6 лиц (26%) в группе контроля (варикозное расширение вен нижних конечностей — у 4 человек, геморрой — у 2 человек). Также выяснялось наличие эпизодов кровотечений, что показало наличие эпизодов кровотечений у 2 пациентов в группе ЦНД (1 — маточное кровотечение вследствие наличия миомы матки субмукозного расположения, 1 — из-за язвенной болезни двенадцатиперстной кишки), 3 эпизода в группе ПП (все три — маточные кровотечения вследствие миом матки) и 1 эпизод в группе контроля (частые носовые кровотечения на фоне атрофического ринита). У одной из пациенток в группе ПП одновременно были выявлены варикозное расширение вен нижних конечностей и маточное кровотечение. На момент исследования каких-либо клинических признаков нарушения свертываемости крови у пациентов выявлено не было.

Анализ параметров свертывания крови

По данным экспертных заключений по результатам коагулограммы гипокоагуляция выявлена у 1 (1,6%) пациента с ЦНД, у 2 (14,3%) пациентов из группы ПП и ни у одного человека в группе контроля. Гиперфибриногенемия выявлена у 8 (12,9%) пациентов с ЦНД и у 4 (6,5%) пациентов группы контроля. В группе ПП гиперфибриногенемия не выявлялась. Более детализировано параметры коагулограммы и количество лиц с отклонениями параметров свертывания крови представлены в табл. 1.

Протромбиновый индекс и МНО

Наблюдалось статистически значимое повышение протромбинового индекса и снижение МНО у пациентов с ПП (79,4 сек.; 1,19, соответственно) по сравнению с группой пациентов ЦНД (87,4 сек.; 1,10 соответственно) и контролем (89,7 сек.; 1,07 соответственно). Тест Крускала-Уоллеса для протромбинового индекса: $H=6,4524$, $p=0,0397$; для МНО: $H=7,1733$, $p=0,0277$. U-тест Манна-Уитни не выявил достоверных различий группы ЦНД от группы контроля ($p=0,5413$), рис. 2.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил слабые положительные статистически значимые зависимости протромбинового индекса и концентрации фибриногена, а также слабую отрицательную зависимость МНО от

возраста в группе пациентов ЦНД ($R=0,27$, $p=0,03$; $R=0,29$, $p=0,03$; $R=-0,27$, $p=0,04$ соответственно).

Тромбиновое время и фибриноген

В группе ЦНД было выявлено снижение тромбинового времени (17,4 сек.) по сравнению с двумя другими группами исследования (ПП — 18,5 сек., контроль — 18,5 сек.). Тест Крускала-Уоллеса подтвердил статистическую значимость этого изменения ($H=8,0686$; $p=0,0177$). Концентрация фибриногена была наименьшей в группе ПП — 301,9 мг/дл, немного выше в группе контроля — 317,5 мг/дл и наиболее высокой в группе пациентов ЦНД — 337,7 мг/дл (рис. 3). Различия в концентрации фибриногена не оказались статистически значимыми ($H=1,6533$; $p=0,4375$).

АЧТВ

На рис. 4 представлено сравнение показателей АЧТВ у пациентов трех групп исследования. Среднее значение в группе ЦНД, как и ожидалось, при применении десмопрессина было ниже, чем в группах ПП и контроля, 34,8 сек. против 35,5 и 35,6 соответственно (см. табл. 1), но оказалось незначимым при статистическом сравнении групп (U-тест Манна-Уитни: группа ЦНД и ПП ($p=0,6424$), группа ЦНД и контроль ($p=0,1699$)).

Антитромбин III

Концентрация АТ III также была различна в группах исследования — наивысшей в группе ПП — 113,2%, и, примерно, одинаковой в группах ЦНД и контроля, 104,1 и 102,1% соответственно (рис. 5). Но, учитывая меньшее число пациентов, которым проводился анализ АТ III крови, статистическая значимость этих изменений достигнута не была. Тест Крускала-Уоллеса: $H=3,7814$; $p=0,1510$; значение p при U-тесте Манна-Уитни для групп ЦНД и ПП составило 0,0879, для групп ПП и контроля — 0,0753, а для групп ЦНД и контроля — 0,6971.

Зависимость АЧТВ от осмоляльности крови и суточной дозы десмопрессина у пациентов с центральным несахарным диабетом

Осмоляльность крови в среднем составила 0,286, 0,278 и 0,285 Осм/кг для групп ЦНД, ПП и контроля соответственно. Корреляционный анализ по Спирмену (рис. 6) показал отсутствие взаимосвязей между суточной дозой десмопрессина, осмоляльностью крови и АЧТВ ($R=0,19$, $p=0,1849$; $R=-0,08$, $p=0,6469$ соответственно). Полученные данные не подтверждают роль десмопрессина в повышении коагуляционных свойств крови у пациентов ЦНД, получающих заместительную терапию десмопрессином. Взаимосвязей между дозой десмопрессина и осмоляльностью крови и другими параметрами коагулограммы также обнаружено не было.

Зависимость показателей свертывающей системы от возраста и ИМТ

Выявлены слабые положительные статистически значимые зависимости протромбинового индекса и концентрации фибриногена, а также слабая отрица-

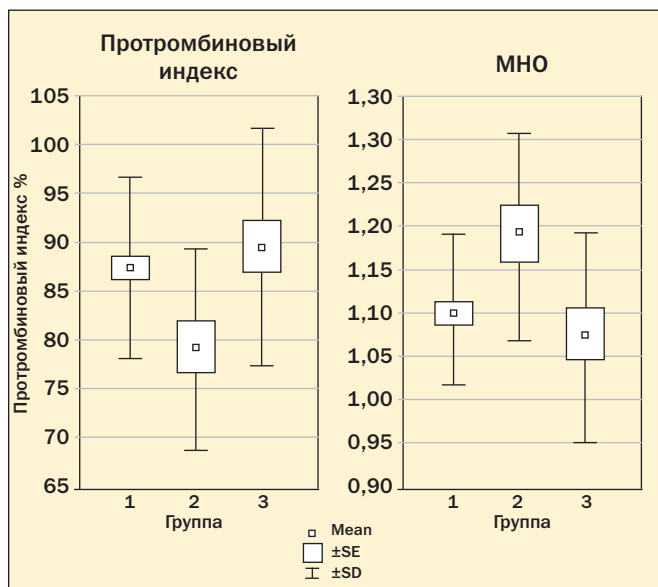


Рис. 2. Протромбиновый индекс и МНО у пациентов с центральным несахарным диабетом (1), психогенной полидипсией (2) и в группе контроля (3)

тельная зависимость МНО от возраста в группе пациентов ЦНД ($R=0,27$, $p=0,03$; $R=0,29$, $p=0,03$; $R=-0,27$, $p=0,04$ соответственно).

В группе ПП были обнаружены статистически значимые корреляции возраста и содержания фибриногена ($R=0,68$; $p=0,008$), ИМТ и протромбинового индекса ($R=0,57$; $p=0,04$), ИМТ и МНО ($R=-0,59$; $p=0,04$), а также умеренные положительные корреляции возраста и протромбинового индекса ($R=0,35$; $p=0,22$), возраста и МНО ($R=-0,38$; $p=0,20$), ИМТ и содержания фибриногена ($R=0,54$; $p=0,06$), значимость которых статистически не подтвердилась.

В группе контроля выявлена статистически значимая отрицательная корреляция возраста и концентрации фибриногена в плазме крови ($R=-0,58$; $p=0,019$).

Обсуждение результатов

Все пациенты на момент исследования не предъявляли каких-либо жалоб, касающихся нарушений свертываемости крови. При анамнестическом анализе выявлена в 2 раза более низкая частота протромботических состояний в группах ЦНД и ПП по сравнению с группой контроля и в 3 и 4 раза более высокая частота кровотечений в группе ПП в сравнении с группой контроля и ЦНД соответственно (рис. 1).

По данным литературы можно было предположить, что у пациентов с дефицитом АВП, то есть с ЦНД, не получающих лечение десмопрессином или получающих его в недостаточном объеме, будет выявлена тенденция к удлинению АЧТВ как отражение дефицита факторов свертывания ФVIII и ФV [12]. Ожидалась также низкая фибринолитическая активность плазмы крови, как следствие отсутствия АВП-стимулирующего влияния на секрецию тканевого активатора плазминогена 1 типа [7]. С другой стороны при терапии ЦНД десмопрессином ожидалась ситуация обратного характера описанному выше, а также возможная зависимость показателей от суточной дозы десмопрессина и осмоляльности плазмы крови. В нашем исследовании проводился стандартный набор тестов оценки

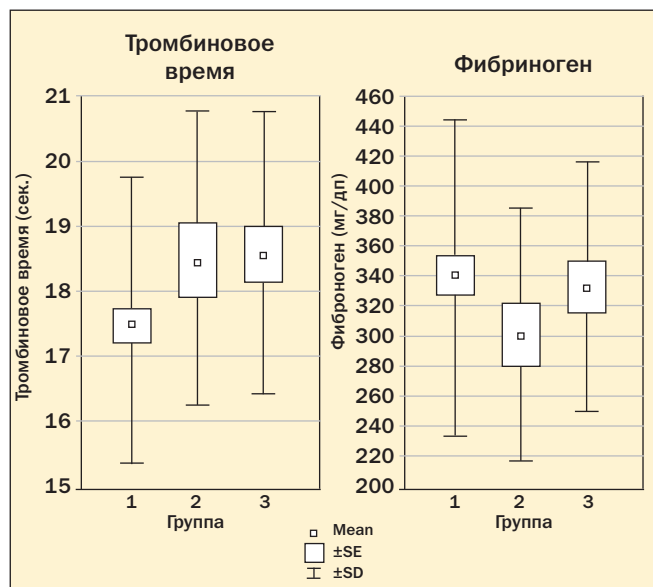


Рис. 3. Тромбиновое время и фибриноген у пациентов с центральным несахарным диабетом (1), психогенной полидипсией (2) и группы контроля (3)

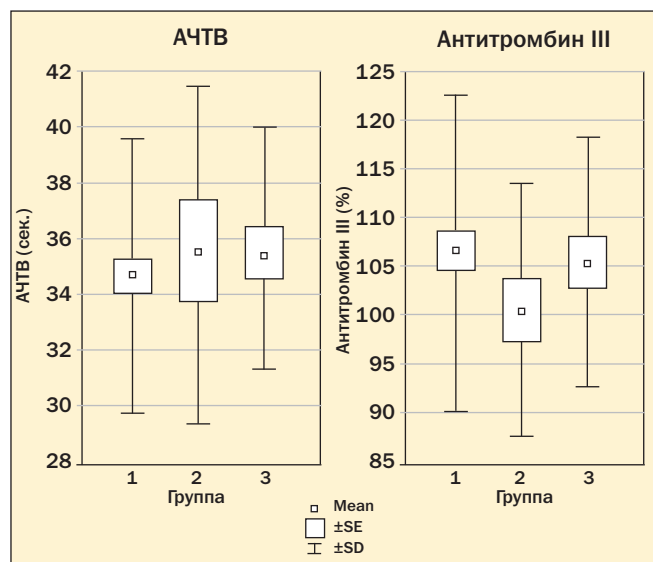


Рис. 4. АЧТВ у пациентов с центральным несахарным диабетом (1), психогенной полидипсией (2) и группы контроля (3)

Рис. 5. Концентрация антитромбина III у пациентов с центральным несахарным диабетом (1), психогенной полидипсией (2) и группы контроля (3)

плазменного внутреннего звена гемостаза, таким образом, определение тканевого активатора плазминогена нами не проводилось.

Осмоляльность крови является показателем, отражающим гидратацию организма и разбавление крови, что может влиять на концентрацию факторов свертывания крови и тем самым влиять на результаты. У пациентов с ЦНД это показатель может косвенно отражать концентрацию десмопрессина в плазме крови и его действие [3].

В нашем исследовании у пациентов из группы ЦНД была выявлена статистически не значимая тенденция к укорочению АЧТВ, а также отсутствие каких-либо корреляционных связей этого параметра с осмоляльностью крови и суточной дозой десмопрессина (рис. 6). Это указывает на то, что хроническая терапия пациентов с ЦНД дозами десмопрессина, подобранными по

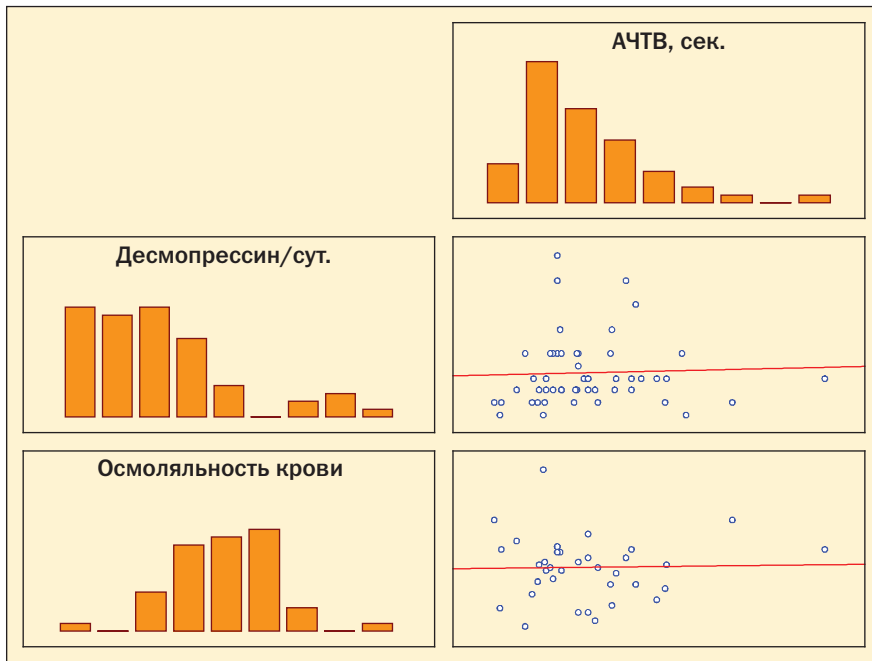


Рис. 6. Корреляционный анализ по Спирмену зависимости АЧТВ и суточной дозы десмопрессина у пациентов группы ЦНД

самочувствию пациентов, не оказывает значимого влияния на свертываемость крови, что подтверждается также анамнестическими данными. Объяснением этого может служить с одной стороны то, что пациентам при таком подходе к терапии назначаются именно заместительные дозы десмопрессина, компенсирующие его недостаточность. С другой стороны постоянная стимуляция V2 рецепторов на мембранах эндотелиальных клеток (введение препарата с интервалами короче 24 часов) может приводить к феномену тахифилаксии, механизмы которого при применении десмопрессина пока еще мало изучены. Предполагается, что развитие этого феномена связано со снижением чувствительности V2 рецепторов, истощением запасов, а также медленной скоростью синтеза и клеточного процессинга факторов свертывания в эндотелиоцитах [7, 11].

Снижение тромбинового времени в группе ЦНД относительно контроля не является клинически значимым, хотя выявлена его статистическая достоверность ($p=0,0177$). Данный тест характеризует конечный этап процесса свертывания — превращение фиб-

риногена в фибрин под действием тромбина, в частности, на него влияет концентрация фибриногена в плазме крови, которая у пациентов с ЦНД имела тенденцию к повышению, статистически не значимую ($p=0,4375$) [12]. Также, такое укорочение тромбинового времени может косвенно отражать влияние десмопрессина на повышение агрегации тромбоцитов [1]. Протромбиновый индекс, МНО и активность АТ III в группе пациентов ЦНД от таковых показателей группы контроля не отличались.

В исследование также были включены пациенты с первичной полидипсией, так как это состояние, как уже упоминалось выше, представляет особый интерес вследствие особенностей регуляции секреции АВП в условиях гипоосмоляльности крови. Предполагалось, что у пациентов этой группы так же как и при

ЦНД без лечения будет выявлено удлинение АЧТВ, что в нашем исследовании подтверждено не было. В то же время отмечалось статистически значимое снижение протромбинового индекса и повышение МНО, которые являются отрицательно взаимозависимыми показателями, оценивающими внешний каскад свертывания плазмы и отражающими активность VII фактора свертывания [12]. Наряду с этим у пациентов с ПП имеется тенденция к повышению уровня активности АТ III (рис. 5). Описанные изменения могут объяснять высокую частоту эпизодов кровотечений в анамнезе пациентов ПП по сравнению с группами контроля и ЦНД, свидетельствуя о тенденции к гипокоагуляции крови.

Выводы

1. Терапия десмопрессином при центральном несахарном диабете не оказывает значимого влияния на свертываемость крови.
2. У пациентов с первичной полидипсией выявлена тенденция к развитию гипокоагуляции, повышен риск развития кровотечений.

Литература

1. Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica* 1999; 84:891–96.
2. Cash JD, Garder AM., Costa JD. Proceedings: The release of plasminogen activator and factor VIII to lysine vasopressin, arginine vasopressin, l-desamino-8-D-arginine vasopressin, angiotensin and oxytocin in man. *Br J Haematol* 1974; 27:363–4.
3. Goodfriend TL, Friedman AL, Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. *Endocrinology*, 5th Edition. Edited by DeGroot LJ and Jameson JL. Chapter 133, 2006.
4. Green ND, Blumberg JB. The use of a synthetic analogue of posthypophyseal vasopressin (PLV-2) for local haemostasis. *Surgery*. 1965 Sep;58:524–9.
5. Haemophilia and haemostasis; a case-based approach to management. Ed. by Harold Ross Roberts. Blackwell Publishing 2007; 229 p.
6. Hølemans R. Origin of blood fibrinolytic activity. *Lancet*. 1963 Aug 17; 2(7303):364–5.
7. Kaumann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 1:682–689.
8. Mannucci PM, Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years *Blood* 1997; 90:2515–21.
9. Mannucci PM, Gagnatelli G, d'Alonzo R, Thrombosis: risk factors and diagnostic approaches. *Stress and Blood Coagulation* (Brinkhous KM, Hinno S ed.). Stuttgart: Schattauer Verlag 1972, 105–10.
10. Mannucci PM, Pareti FI, Holmberg L, Nilsson IM, Ruggeri ZM. Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med*. 1976 Oct;88(4):662–71.
11. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1988; 82:87–93.
12. Nicoll D, McPhee SJ, Pigone M, Detmer WM, Chou TM. Pocket Guide to Diagnostic Tests, Third Edition Lange/McGraw-Hill 2001 511 p.
13. Nilsson IM, Mikaelsson M, Vilhardt H. The effect of intranasal DDAVP on coagulation and fibrinolytic activity in normal persons. *Scand J Haematol*. 1982 Jul;29(1):70–4.

МИНИРИН® (MINIRIN)

Торговое название

Минирин®

Международное непатентованное название

десмопрессин

Лекарственная форма

таблетки

Состав

В одной таблетке содержится:

активное вещество: десмопрессина ацетат 0,1 или 0,2 мг;
вспомогательные вещества: лактоза, крахмал картофельный, повидон, магния стеарат.

Описание

Таблетки 0,1 мг: овальные, выпуклые, белого цвета с риской на одной стороне и надписью «0,1» на другой.
Таблетки 0,2 мг: круглые, выпуклые, белого цвета с риской на одной стороне и надписью «0,2» на другой.

Фармакологическая группа

Средство лечения несахарного диабета

Код АТХ: N01BA02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Препарат Минирин® содержит десмопрессин – структурный аналог естественного гормона аргинин-вазопрессина. Десмопрессин получен в результате изменений в строении молекулы вазопрессина – дезаминирование 1-цистеина и замещение 8-L-аргинина на 8-D-аргинин. Эти структурные изменения приводят, в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью, к менее выраженному действию на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с вазопрессинном, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов. Препарат увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев для воды и повышает ее реабсорбцию. Применение Минирина при центральном несахарном диабете приводит к уменьшению объема выделяемой мочи и одновременному повышению осмоляльности мочи и снижению осмоляльности плазмы крови. Это приводит к снижению частоты мочеиспусканий и уменьшению ночной полиурии.

В большинстве случаев прием 0,1–0,2 мг десмопрессина обеспечивает антидиуретический эффект в течение 8–12 часов.

Фармакокинетика

Биодоступность десмопрессина колеблется от 0,08% до 0,16% и отличается высокой вариабельностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 2 часов. Объем распределения составляет 0,2–0,3 л/кг. Десмопрессин не проникает через гемато-энцефалический барьер. Одновременный прием пищи может снижать степень абсорбции из желудочно-кишечного тракта на 40%. Выводится почками. Период полувыведения при приеме внутрь варьирует между 2 и 3 часами.

Показания к применению

- Центральный несахарный диабет
- Первичный ночной энурез у детей 5 лет и старше
- Ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к десмопрессину или другим компонентам препарата.
- Привычная или психогенная полидипсия;
- Сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения мочегонных препаратов;
- Гипонатриемия;
- Почечная недостаточность средней тяжести и тяжелая (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин)
- Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

С осторожностью следует применять препарат при почечной недостаточности, фиброзе мочевого пузыря, детям до 1 года, при нарушениях водно-электролитного баланса, по-

тенциальном риске повышения внутричерепного давления, во время беременности.

С особой осторожностью назначают препарат пациентам пожилого возраста (65 лет и старше) в связи с высоким риском развития побочных эффектов (задержка жидкости и гипонатриемия). Если решение о лечении Минирином принято, то до назначения, через 3 дня после начала приема и при каждом увеличении дозы необходимо определять уровень натрия в плазме крови и контролировать состояние пациента.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Результаты применения Минирина у 53 беременных с несахарным диабетом свидетельствуют об отсутствии побочного действия на течение беременности, на состоянии здоровья беременной, плода и новорожденного. Однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата Минирин беременным.

Период грудного вскармливания

Как показали исследования, количество десмопрессина, который попадает в организм новорожденного с грудным молоком женщины, принимающей высокие дозы десмопрессина, значительно меньше того, которое способно повлиять на диурез.

Способ применения и дозы

Оптимальную дозу Минирина подбирают индивидуально. Препарат необходимо принимать спустя некоторое время после еды, так как прием пищи может повлиять на абсорбцию препарата и его эффективность.

Центральный несахарный диабет:

Рекомендуемая начальная доза для детей и взрослых 0,1 мг 1–3 раза в день. В последующем дозу изменяют в зависимости от реакции на лечение. Обычно дневная доза находится в пределах 0,2–1,2 мг. Для большинства пациентов оптимальной поддерживающей дозой является 0,1–0,2 мг 1–3 раза в день.

Первичный ночной энурез:

Рекомендуемая начальная доза 0,2 мг на ночь. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 0,4 мг. Необходим контроль за соблюдением ограничения приема жидкости в вечернее время. Рекомендуемый курс непрерывного лечения составляет 3 месяца. Решение о продолжении лечения должно быть принято на основании клинических данных, которые будут наблюдаться после отмены препарата в течение 1 недели.

Ночная полиурия у взрослых:

Рекомендуемая начальная доза 0,1 мг на ночь. При отсутствии эффекта в течение 1 недели дозу увеличивают до 0,2 мг и в последующем до 0,4 мг при увеличении дозы с частотой не более 1 раз в неделю. Следует помнить об опасности задержки жидкости в организме. Если после 4 недель лечения и корректировки дозы адекватного клинического эффекта не наблюдается продолжать прием препарата не рекомендуется.

Побочное действие

Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются в случаях, когда лечение проводится без ограничения приема жидкости и возникает задержка жидкости и/или гипонатриемия, которые могут быть бессимптомными или проявляться симптомами: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, сухость во рту, периферические отеки, увеличение массы тела, в тяжелых случаях – судороги.

Передозировка

Передозировка приводит к увеличению длительности действия препарата и повышению риска возникновения задержки жидкости и гипонатриемии. Лечение гипонатриемии должно быть индивидуальным, обязательным является прекращение приема препарата и отмена ограничения по приему жидкости. При наличии симптомов передозировки возможна инфузия изотонического или гипертонического раствора натрия хлорида. В случае выраженной задержки жидкости (судороги и потеря сознания) к терапии следует присоединить фуросемид. В случае передозировки необходимо обратиться к врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индометацин может усиливать, но не увеличивать продолжительность действия Минирина. Глибутид, тетрациклин, литий, норэпинефрин ослабляют антидиуретическое действие. Десмопрессин усиливает действие гипертензивных средств. Трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы серотонина, хлорпромазин и карбамазепин, способные вызывать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, могут усиливать антидиуретический эффект препарата и приводить к повышению риска задержки жидкости и гипонатриемии.

Одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств может повысить риск возникновения побочных эффектов.

Результатом сочетания с лоперамидом может быть трехкратное повышение уровня десмопрессина в плазме, что существенно повышает риск задержки жидкости и возникновение гипонатриемии. Можно предположить, что другие лекарственные препараты, замедляющие перистальтику кишечника, могут вызывать аналогичный эффект.

Сочетание приема Минирина с диметикомом может привести к уменьшению абсорбции десмопрессина.

Особые указания

Обязательным является ограничение до минимума приема жидкости за 1 час до приема и в течение 8 часов после приема препарата у пациентов при первичном ночном энурезе. Несоблюдение этого правила приводит к развитию побочных эффектов.

Клинические исследования показали, что наиболее часто гипонатриемия возникает у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). Минирин не может быть рекомендован в тех случаях, когда имеются другие дополнительные причины для задержки жидкости и электролитных расстройств. Высокий риск развития побочных эффектов имеют пациенты пожилого возраста с исходно низкими уровнями натрия в плазме крови и полиурией от 2,8 до 3,0 литров.

Профилактика развития гипонатриемии состоит в увеличении частоты определения натрия в плазме крови, особенно в случаях одновременного приема с препаратами, которые вызывают синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы серотонина, хлорпромазин и карбамазепин) и нестероидными противовоспалительными средствами.

В случаях острого возникновения недержания мочи, дизурии и/или никтурии, инфекции мочевых путей, при подозрении на опухоль мочевого пузыря или предстательной железы, при наличии полидипсии и декомпенсированного сахарного диабета диагностика и лечение указанных состояний и заболеваний должны быть проведены до начала лечения Минирином.

При развитии на фоне лечения системных инфекций, лихорадки, гастроэнтерита прием препарата необходимо прекратить.

Влияние на способность управлять автомобилем

Отсутствует.

Форма выпуска

Таблетки 0,1 или 0,2 мг.

По 30 таблеток в пластиковом флаконе с завинчивающейся, открывающейся путем нажатия крышечкой (защита от детей) с высушивающей капсулой в картонной коробке с инструкцией по применению внутри.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C в сухом, недоступном для детей месте. Не удалять высушивающую капсулу из крышки.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

FERRING AB Box 30047, SE-200 61 Limhamn, Sweden
ФЕРРИНГ АБ, п/я 30047, SE-200 61 Лимхамн, Швеция

Представительство в России:

119002 Москва, Карманицкий переулок дом 9, офис 703
тел.: (495) 234-08-28, факс: (495) 956-09-61